

О. А. Юрьева, О. В. Тригубчак, С. Н. Гуреева

ИЗУЧЕНИЕ ЗАВИСИМОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ТАБЛЕТОК АМЛОДИПИНА С ВАЛСАРТАНОМ ОТ КОЛИЧЕСТВ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА РЕГРЕССИОННОГО АНАЛИЗА

Центральная лаборатория фармацевтической разработки ПАО «Фармак»,
г. Киев, Украина

Используя научные подходы математического планирования эксперимента, а именно метод регрессионного анализа, изучено влияние количеств вспомогательных веществ и их взаимодействия на основные показатели качества полупродуктов (порошковых смесей амлодипина с валсартаном до и после компактирования), а также качества готового продукта. Проведено изучение трех количественных факторов, каждый из которых взят на пяти уровнях с использованием симметричного композиционного ротатбельного униформ-плана второго порядка. Определены вспомогательные вещества, которые существенно влияют на формуляцию и основные показатели качества готового продукта. Также показаны преимущества использования технологии роликового компактирования при производстве данных таблеток.

Ключевые слова: таблетки, вспомогательные вещества, компактирование, оптимизация состава, количественные факторы, регрессионный анализ.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день около 75% всех фармацевтических продуктов изготавливают в виде твердой лекарственной формы [1]. Наиболее часто – это таблетки, капсулы, гранулы. В производстве твердых лекарственных форм используют три метода: прямого прессования, влажной и сухой грануляции [2]. Наиболее распространенная при производстве твердых лекарственных форм – влажная грануляция, но все чаще производители ставят перед собой задачу по оптимизации технологического процесса, уменьшению времени на проведение технологических операций, в связи с чем переходят на метод сухой грануляции или прямого прессования. Так как большинство активных фармацевтических ингредиентов по фармако-технологическим показателям (размер частиц, насыпная плотность, текучесть) не отвечают требованиям для прямого прессования, поэтому для обеспечения необходимых показателей порошковых смесей используют методы сухой грануляции [3].

Сухая грануляция широко используется в фармацевтической промышленности в качестве альтернативы влажной грануляции. Эта технология признана более рентабельной и производительной, так как исключены стадии увлажнения и сушки, за счет чего улучшаются свойства гранул, что, в свою очередь, улучшает процесс таблетирования.

В фармацевтической промышленности используют два метода сухой грануляции: брикетирование и уплотнение (компактирование) [4]. Роликовое компактирование имеет ряд преимуществ перед брикетированием [5]. Благодаря принудительной подаче порошка, масса последовательно проходит через зоны уплотнения, удаляя воздух, прессуется и, в отличие от брикетирования, приводит к меньшей вариативности свойств агломератов и гранулята.

Основной целью компактирования является улучшение характеристик текучести порошка, исключение грануляционной индуцированной деградации влагой, улучшение стабильности продукта, предотвращение сегрегации, уменьшение насыпного объема, что приводит к минимизации объема для хранения, а соответственно повышает эффективность транспортировки и уменьшает потенциальную опасность для окружающей среды, а также затраты на производственный процесс [6].

Технология роликового компактирования заключается в предварительном смешивании активного фармацевтического ингредиента и вспомогательных веществ, после чего сухие смеси, проходя между валками под действием высокого давления, уплотняются. Уплотненный материал просеивают до однородного размера гранул, после чего опудривают и передают на таблетирование/капсулирование/фасовку.

Для получения лекарственных средств необходимого качества по аналитическим и фармако-технологическим показателям важной задачей разработчика является установить оптимальный состав, поэтому при разработке важно показать влияние количеств вспомогательных веществ на показатели качества и иметь инструменты для управления процессом. Так, публикации [7, 8] описывают такие исследования с использованием регрессионного анализа для твердых лекарственных форм (таблеток и капсул). Поэтому при определении оптимальных количеств вспомогательных веществ и их влияния на порошковые смеси амлодипина с валсартаном до и после компактирования использован метод регрессионного анализа. При этом учитывалось, что вышеуказанные активные фармацевтические ингредиенты характеризуются плохой сыпучестью, поэтому требуют использования современных технологических приемов [9, 10], в частности, применения процесса компактирования. Результаты подобных исследований,

проведенных при получении аналогичных комбинированных таблеток путем сухой грануляции и последующего покрытия таблеток-ядер, показали, что таблетки соответствуют рекомендациям FDA в рамках исследования биоэквивалентности и стабильности согласно директиве ICH [11].

Основной целью данной работы является изучение зависимости показателей качества разрабатываемых таблеток амлодипина с валсартаном от количеств вспомогательных веществ, а также получение доказательств преимущества использования процесса компактирования для улучшения сыпучести порошковых смесей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования были порошковые смеси и таблетки амлодипина с валсартаном. В состав лекарственной формы вводили кросповидон, кремния диоксид коллоидный безводный (аэросил 200) и магния стеарат, которые добавляли в разных количествах (таблица 1).

Таблица 1 – Исследуемые факторы и их уровни

Фактор	Нижняя звездная точка «-α»	Нижний уровень «-»	Основной уровень «0»	Верхний уровень «+»	Верхняя звездная точка «+α»
x_1 – количество кросповидона, %	6,6360	8,00	10,00	12,00	13,3640
x_2 – количество аэросила 200, %	0,3295	0,50	0,75	1,00	1,1705
x_3 – количество магния стеарата, %	2,1590	2,50	3,00	3,50	3,8410

Для изучения трех количественных факторов, каждый из которых взят на пяти уровнях, использовали симметричный композиционный ротатбельный униформ-план второго порядка. Построение матрицы проводили путем включения в план эксперимента опытов, в условиях которых факторы изучены на верхней «+α» и нижней «-α» звездных точках. Планирование эксперимента проводили по алгоритму, который описан в монографии [12]. Матрица планирования эксперимента приведена в таблице 2.

Технологический процесс проводили по всем правилам смешивания порошков без дополнительного их измельчения. В результате получали сухие смеси (СС). Для улучшения сыпучести порошков использовали компактирование. Процесс проводили с помощью роликового компактора типа Alexanderwerk WP120

(Alexanderwerk, Германия). В тех случаях, когда согласно матрице планирования эксперимента средняя масса таблеток была менее 0,34 г, ее доводили с помощью микрокристаллической целлюлозы 102. Массу после компактирования (МПК) каждой серии опудривали скользящим веществом – магния стеаратом в количестве 1%. Полученную таблеточную массу прессовали с помощью роторного таблеточного пресса Korsch XL 100 с диаметром пуансонов 10 мм и средней массой 0,34 г.

Каждую серию СС и МПК исследовали по фармакотехнологическим показателям (насыпная плотность, насыпная плотность после уплотнения, индекс Карра, текучесть, угол естественного откоса). Полученные таблетки анализировали по показателям: однородность массы, стойкость к раздавливанию (по ГФ РБ это прочность

Таблица 2 – Матрица симметричного композиционного ротatable-плана второго порядка и результаты исследования порошковых смесей и таблеток

Серия	x ₁	x ₂	x ₃	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄	Y ₅	Y ₆	Y ₇	Y ₈	Y ₉	Y ₁₀	Y ₁₁	Y ₁₂	Y ₁₃	Y ₁₄
1	+	+	+	0,380	0,556	31,66	157,6	42,4	0,536	0,664	19,35	21,7	38,4	0,63	0,12	90,57	25
2	-	+	+	0,388	0,558	30,44	128,5	40,2	0,543	0,674	19,54	21,4	37,2	0,98	0,09	99,30	34
3	+	-	+	0,399	0,577	30,85	116,2	41,5	0,529	0,668	20,83	21,8	37,9	0,97	0,08	98,10	23
4	-	-	+	0,400	0,578	30,82	144,3	42,5	0,526	0,679	22,42	25,8	40,4	1,82	0,13	92,78	33
5	+	+	-	0,392	0,558	29,87	250,6	42,0	0,533	0,674	20,88	22,6	37,0	1,12	0,10	103,62	22
6	-	+	-	0,394	0,553	28,79	191,7	39,7	0,531	0,671	20,83	22,4	39,1	0,86	0,10	105,30	29
7	+	-	-	0,397	0,574	30,89	164,5	38,1	0,522	0,666	21,65	23,5	38,2	0,64	0,10	101,44	27
8	-	-	-	0,400	0,573	30,23	140,9	40,7	0,524	0,669	21,74	24,6	37,4	0,88	0,08	99,30	31
9	+α	0	0	0,390	0,573	32,01	197,8	38,1	0,522	0,676	22,76	23,5	40,9	0,89	0,12	94,70	27
10	-α	0	0	0,394	0,564	30,01	150,7	39,7	0,538	0,679	20,86	24,4	37,1	1,30	0,11	109,78	29
11	0	+α	0	0,352	0,509	31,00	191,0	39,7	0,531	0,679	21,82	22,5	35,9	0,70	0,11	95,57	28
12	0	-α	0	0,388	0,552	29,79	225,7	40,6	0,524	0,673	22,16	23,6	35,6	0,92	0,11	101,67	29
13	0	0	+α	0,369	0,527	29,99	152,8	39,2	0,543	0,683	20,45	22,0	34,9	1,07	0,12	103,40	25
14	0	0	-α	0,366	0,530	30,84	197,9	43,6	0,527	0,668	21,11	22,3	37,3	1,03	0,11	105,70	24
15	0	0	0	0,365	0,527	30,70	200,0	40,3	0,524	0,656	20,11	20,6	34,2	0,77	0,10	98,60	23
16	0	0	0	0,370	0,537	31,12	276,8	41,6	0,521	0,663	21,49	20,4	37,8	0,44	0,10	103,00	26
17	0	0	0	0,365	0,534	31,68	130,7	43,2	0,522	0,658	20,69	19,8	39,2	0,58	0,12	96,78	28
18	0	0	0	0,370	0,536	31,00	145,8	43,2	0,525	0,653	19,57	20,3	38,8	0,43	0,14	97,33	23
19	0	0	0	0,357	0,535	33,32	187,9	44,5	0,536	0,660	18,91	18,9	35,8	0,39	0,08	84,44	25
20	0	0	0	0,374	0,580	35,48	192,0	44,0	0,527	0,655	19,57	19,0	39,9	0,66	0,12	93,20	24

Примечания: Y₁ – насыпная плотность СС, г/мл; Y₂ – насыпная плотность после уплотнения СС, г/мл; Y₃ – индекс Карра СС, %; Y₄ – текучесть СС, с/100 г; Y₅ – угол естественного откоса СС, °; Y₆ – насыпная плотность МПК, г/мл; Y₇ – насыпная плотность после уплотнения МПК, г/мл; Y₈ – индекс Карра МПК, %; Y₉ – текучесть МПК, с/100 г; Y₁₀ – угол естественного откоса МПК, °; Y₁₁ – однородность массы, %; Y₁₂ – стойкость к раздавливанию, Н; Y₁₃ – истираемость, %; Y₁₄ – распадаемость, с.

на сжатие – ред.), истираемость, распадаемость. Методики проведения исследований отвечали фармакопейным требованиям [13].

Насыпную плотность рассчитывали, используя определение объема, который занимает порошковая масса. После встряхивания цилиндра с порошком 1250 раз на приборе для определения насыпной плот-

ности ERWEKA SVM 202 определяли объем, который занимает масса. Результат выражали как соотношение массы к объему, что отображает плотность после уплотнения. Чем выше значение плотности, тем лучшей сыпучестью характеризуется порошковая масса. Критерием по определению сыпучести является индекс Карра, который рассчитывается по формуле:

$$\text{Индекс Карра} = \frac{\text{насыпная плотность после уплотнения} - \text{насыпная плотность}}{\text{насыпная плотность после уплотнения}} \times 100\%$$

Полученное значение индекса Карра в пределах от 1 до 10 отвечают «отличной» сыпучести, от 11 до 15 – «хорошей», от 16 до 20 – «удовлетворительной», от 21 до 25 – «допустимой», от 26 до 31 – «неудовлетворительной», от 32 до 37 – «плохой» и более 38 – «очень плохой» сыпучести [13, 14].

Текучесть определяли на приборе ERWEKA GT как скорость высыпания порошка через лейку с диаметром отверстия 10 мм. Этот прибор также позволяет с помощью лазера измерять угол естественного откоса. Исследования проводили в трех повторях и отображали результат как среднее значение.

Стойкость к раздавливанию как показатель твердости таблеток исследовали на приборе ERWEKA TBH-525 WTO, который определяет давление на рычаг для разлома таблеток. Представленный результат является средним арифметическим 10 измерений.

Показатель механической прочности – хрупкость – оценивали при определении истираемости. Рассчитана потеря в массе таблеток после 100 оборотов барабана при скорости 25 об/мин. Для исследований использовали прибор ERWEKA TAR 200.

Распадаемость таблеток проводили в воде очищенной с помощью прибора ERWEKA ZT 33. Фиксировали время, когда в корзинке не останется твердых частиц таблетки.

Результаты экспериментальных исследований подвергали регрессионному анализу. Взаимосвязь между изученными факторами и показателями качества описывали уравнениями регрессии. Модель второго порядка для трех факторов имеет следующий вид:

$$y = b_0 x_0 + b_1 x_1 + b_2 x_2 + b_3 x_3 + b_{12} x_1 x_2 + b_{13} x_1 x_3 + b_{23} x_2 x_3 + b_{11} x_1^2 + b_{22} x_2^2 + b_{33} x_3^2 \quad (1)$$

После проверки статистической значимости коэффициентов, учитывая критерий Стьюдента ($t_5 = 2,571$; $p = 0,05$), проверяли адекватность моделей с помощью F-критерия ($F_{0,05;10;5} = 4,74$). Уравнения регрессии были адекватными, когда $F_{\text{эсп.}} < F_{\text{табл.}}$. Они описывали взаимное влияние факторов. Характер влияния изученных факторов определяли по величине и знаку коэффициентов регрессии [12].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты экспериментальных исследований приведены в таблице 2.

Взаимосвязь между изученными факторами и насыпной плотностью СС (y_1) описывается уравнением регрессии ($F_{\text{эсп.}} = 2,16$):

$$y_1 = 0,366 - 0,008x_2 + 0,012x_1^2 + 0,005x_2^2 \quad (2)$$

Насыпная плотность СС наиболее зависит от количества добавленного кросповидона. С увеличением количества кросповидона в массе данный показатель увеличивается. При добавлении аэросила 200 насыпная плотность МПК снижается, дальнейшее увеличение данного вещества ухудшает этот показатель.

Влияние исследуемых факторов на насыпную плотность после уплотнения СС (y_2) выражается следующим уравнением регрессии ($F_{\text{эсп.}} = 0,59$):

$$y_2 = 0,541 + 0,014x_1^2 \quad (3)$$

Из уравнения видно, что при изучении исследуемых факторов на основном уровне СС характеризуется насыпной плотностью после уплотнения на уровне 0,541 г/мл. Данный показатель повышается при увеличении количества кросповидона.

На индекс Карра СС (y_3) изученные факторы не влияют. При использовании вспомогательных веществ в исследуемом диапазоне данный показатель составляет в среднем 32,21 %, поскольку $y_3 = 32,21$ ($F_{\text{эксп.}} = 0,33$).

СС характеризуется плохой сыпучестью, что подтверждает уравнение регрессии текучести СС ($F_{\text{эксп.}} = 0,39$): $y_4 = 189,58$. На изменение значения исследуемые факторы не влияют.

Влияние исследуемых факторов на угол естественного откоса СС (y_5) описывается следующей математической моделью ($F_{\text{эксп.}} = 0,75$):

$$y_5 = 42,8 - 1,2x_1^2 \quad (4)$$

Уравнение регрессии демонстрирует существенное влияние количества используемого кросповидона на значение угла естественного откоса. Введение 12% кросповидона приводит к получению показателя на уровне 41,6°.

После компактирования получали массу, которая значительно отличалась по фармако-технологическим показателям от СС. Уравнение регрессии, которое описывает насыпную плотность МПК (y_6), имеет следующий вид: $y_6 = 0,526$ ($F_{\text{эксп.}} = 0,52$). Это свидетельствует о насыпной плотности на уровне 0,526 г/мл и не зависит от количеств изученных факторов.

Взаимосвязь между изученными факторами и насыпной плотностью после уплотнения МПК (y_7) можно описать уравнением регрессии ($F_{\text{эксп.}} = 1,37$):

$$y_7 = 0,658 + 0,006x_1^2 + 0,005x_2^2 + 0,005x_3^2 \quad (5)$$

При изучении исследуемых факторов на основном уровне насыпная плотность после уплотнения была 0,658 г/мл. Это значение увеличивается при добавлении изученных факторов на уровне звездной точки. Следует отметить, что влияние кросповидона в 1,2 раза сильнее в сравнении с влиянием количества магния стеарата.

На индекс Карра МПК (y_8) изученные факторы не оказывают существенного влияния, так как $y_8 = 20,07$ ($F_{\text{эксп.}} = 0,63$).

Зависимость текучести МПК (y_9) от исследуемых факторов описывается уравнением регрессии ($F_{\text{эксп.}} = 0,83$):

$$y_9 = 19,8 - 0,7x_1 + 0,7x_1x_2 + 1,4x_1^2 + 1,1x_2^2 + 0,8x_3^2 \quad (6)$$

После компактирования текучесть массы улучшилась в 9,6 раза в сравнении с аналогичным показателем СС. Однако введение изучаемых факторов на уровне звездных точек сопровождается ухудшением текучести МПК. На исследуемый показатель наиболее влияют количества кросповидона и аэросила 200. Кроме того, отмечается существенное взаимодействие между этими факторами.

Для получения оценки взаимного влияния факторов рационально построить графические однофакторные зависимости, из которых видно, что при изменении одного из факторов в интервале от «-а» до «+а» получаем кривую линию, которая характеризует изменение параметра оптимизации (y_9). Влияние количества кросповидона (x_1) на текучесть МПК изображена на рисунке 1.

Рисунок 1 показывает, что кривые линии влияния количества кросповидона на текучесть МПК имеет вид парабол. С увеличением содержания кросповидона исследуемый показатель постепенно уменьшается и достигает экстремума в центре эксперимента (линии 4, 5) или ближе к верхнему уровню (линии 1, 2, 3) в зависимости от выбранных количеств других факторов. Дальнейшее добавление кросповидона сопровождается ухудшением текучести МПК. При изменении количества фактора x_1 в интервале от +1 до +а исследуемый показатель постепенно растет.

Уравнение регрессии для угла естественного откоса МПК ($F_{\text{эксп.}} = 0,52$) имеет вид: $y_{10} = 37,56$. Таким образом, на этот показатель исследуемые факторы не влияют, а среднее значение угла естественного откоса МПК в среднем составляет 37,56°.

Взаимосвязь между изученными факторами и однородностью массы таблеток (y_{11}) описывается следующим уравнением регрессии ($F_{\text{эксп.}} = 0,52$):

$$y_{11} = 0,55 - 0,14x_1 - 0,15x_1x_3 - 0,21x_2x_3 + 0,19x_1^2 + 0,17x_3^2 \quad (7)$$

Из уравнения (7) следует, что исследуемый параметр качества таблеток зависит от всех изученных факторов.

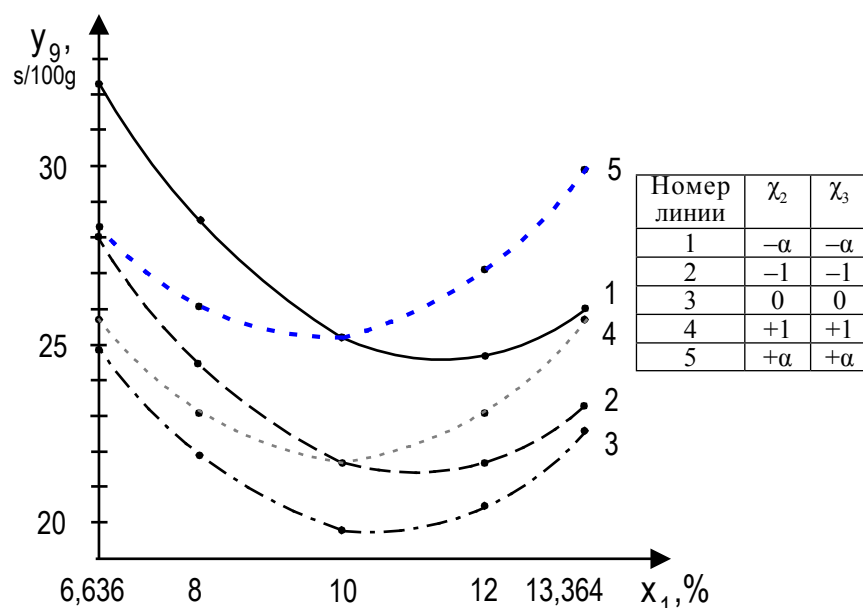


Рисунок 1 – Влияние количества кросповидона на текучесть МПК

Наибольшее влияние на этот показатель оказывает взаимодействие количеств аэросила 200 и магния стеарата. Отмечено также существенное взаимодействие между количествами кросповидона и магния стеарата. Эти взаимодействия сопровождаются снижением относительного отклонения в однородности массы таблеток. Добавление фактора χ_3 (количество магния стеарата) на уровне звездных точек приводит к увеличению отклоне-

ния однородности массы таблеток. Существенное влияние на однородность массы таблеток амлодипина с валсартаном проявляет количество кросповидона. При изучении фактора x_1 на уровне звездной точки однородность массы ухудшается, а добавление 12% кросповидона обеспечивает снижение исследуемого показателя. Влияние количества кросповидона (x_1) на однородность массы (y_{11}) таблеток изображено на рисунке 2.

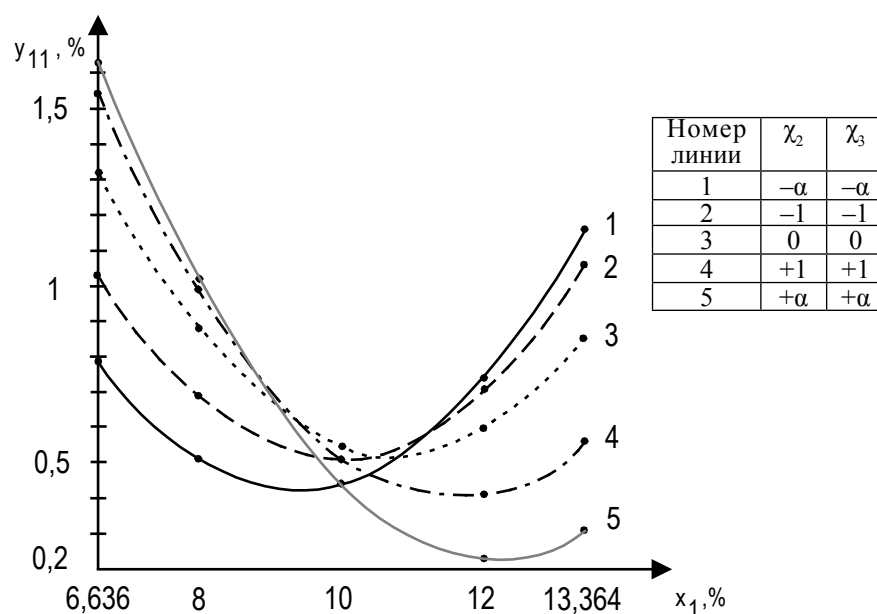


Рисунок 2 – Влияние количества кросповидона на однородность массы таблетки

Как видно из рисунка 2, зависимости однородности массы от количества крошпovidона имеют вид парабол. С увеличением массы крошпovidона относительное стандартное отклонение таблеток постепенно снижается и достигает минимума от 9,5% до 12,1%. Интенсивность изменения однородности массы отличается между собой и зависит от исследуемого уровня других факторов. Наилучший показатель наблюдается при изучении факторов x_2 и x_3 на верхней звездной точке, а фактора x_1 – на верхнем уровне (линия 5). При дальнейшем увеличении количества крошпovidона однородность массы постепенно растет. При введении 10% крошпovidона этот показатель лежит практически на одном уровне независимо от выбора количеств других исследуемых вспомогательных веществ.

Уравнение регрессии, которое описывает истираемость таблеток $y_{12} = 0,11$ ($F_{\text{эксп.}} = 0,52$), свидетельствует о потере массы при истираемости исследуемой лекарственной формы на 0,11 % и достоверно не зависит от количеств исследуемых факторов.

Взаимосвязь между исследуемыми факторами и стойкости к раздавливанию таблеток амлодипина с валсартаном (y_{13}) описывается уравнением второго порядка ($F_{\text{эксп.}} = 0,50$): $y_{13} = 95,63$. Это свидетельствует о том, что исследуемые факторы не влияют на стойкость к раздавливанию, а таблетки характеризуются средним значением 95,63 Н.

Влияние исследуемых факторов на распадаемость таблеток (y_{14}) иллюстрирует уравнение регрессии ($F_{\text{эксп.}} = 0,95$):

$$y_{14} = 24,80 - 2,44x_1 + 1,48x_2^2 \quad (8)$$

При изучении факторов на основном уровне полученные таблетки распадались в течение 24,8 секунды. Увеличение количества крошпovidона и уменьшение количества аэросила 200 приводит к сокращению времени распадаемости таблеток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Используя математическое планирование эксперимента, проведено минимальное количество экспериментальных серий и получены исчерпывающие данные о влиянии исследуемых факторов на фармако-технологические свойства СС, МПК и таблеток. Взаимосвязь между из-

ученными количествами вспомогательных веществ и показателями качества описаны уравнениями регрессии. Установлено существенное влияние количества крошпovidона на насыпную плотность СС, насыпную плотность после уплотнения СС, угол естественного откоса СС, насыпную плотность после усадки МПК, текучесть МПК и распадаемость таблеток. Наблюдается значительное взаимодействие между количествами аэросила 200 и магния стеарата, что сопровождается снижением однородности массы таблеток.

2. Доказаны преимущества использования процесса компактирования для улучшения сыпучести порошковых смесей. МПК характеризуется лучшей текучестью в сравнении с аналогичным показателем СС в 9,6 раза. В процессе компактирования насыпная плотность улучшилась с 0,336 г/мл до 0,526 г/мл, насыпная плотность после уплотнения – с 0,541 г/мл до 0,658 г/мл. Об изменении сыпучести от «неудовлетворительного» уровня (для СС) до «удовлетворительного» (для МПК) свидетельствует также индекс Карра, который отличается в 1,6 раза. Для угла естественного откоса отмечена разница в 1,14 раза в сравнении с аналогичным показателем СС.

SUMMARY

O. A. Yuryeva, O. V. Tryhubchak,
S. N. Gureyeva

STUDY OF DEPENDENCE OF QUALITY INDICES OF AMLODIPINE AND VALSARTAN TABLETS ON THE QUANTITIES OF EXCIPIENTS USING REGRESSION ANALYSIS METHOD

Using scientific approaches of mathematical experiment planning, namely, the regression analysis method the impact of the number of excipients and their interaction with the key quality indices of the intermediates (powder mixtures of amlodipine with valsartan before and after compaction) as well as the quality of the finished product has been studied. Three quantitative factors have been studied, each of them has been taken at five levels using a symmetrical composite second rotatable uniform design. The excipients having a significant impact on the formulation and the key quality indices of the finished product have been determined. The advantages of using roller compaction technology in the production of these tablets have been also shown.

Keywords: tablets, excipients, compaction, composition optimization, quantitative factors, regression analysis.

ЛИТЕРАТУРА

1. Albin, Friedrich. Dry Agglomeration Technology. Using BEPEX Roller Compaction Technology / Friedrich Albin. – New Jersey: Hosokawa MicronPowder Systems, 2016. – 6 p.

2. Gowtham Kumar Dokala. Direct compression – an overview / Gowtham Kumar Dokala, Ch. Pallavi // International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences. – 2013. – Vol. 4 (1). – P. 155–158.

3. Тригубчак, О. В. Використання компактування при виробництві таблеток / О. В. Тригубчак, Т. А. Грошовий, О. О. Юр'єва // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2016. – № 2 (21). – С. 118–127.

4. Overview on roll compactio/Dry graulatio process / Ayasha Rana [et al.] // Pharmacologyonline. – 2011. – Vol. 3. – P. 286–298.

5. Aulton, M. E. Pharmaceutiks: The Science of Dosage Form Design, 2nd ed. / M. E. Aulton. – Edinburgh: 2002. – P. 364–378, 397–440.

6. A Review: roller compaction for tablet dosage form development / Dhumal Sonam [et al.] // Research and Reviews: Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. – 2013. – Vol. 2, iss. 4. – P. 68–73.

7. Равлів, Ю. А. Оптимізація складу і технології таблеток на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині / Ю. А. Равлів, Т. А. Грошовий, О. В. Тригубчак // Фармацевтичний часопис. – 2013. – № 3. – С. 55–57.

8. Зарівна, Н. О. Використання регресій-

ного аналізу при розробці твердих капсул на основі чебрецю звичайного / Н. О. Зарівна, О. В. Тригубчак, Л. С. Логойда // Південноукраїнський медичний науковий журнал. – 2017. – № 16. – С. 54–56.

9. Formulations of Amlodipine: A Review / Muhammad Ali Sheraz [et al.] // Journal of Pharmaceutics. – 2016. – Volume 2016, Article ID 8961621, 11 pages.

10. Shrivastava, A. R. Design, optimization, preparation and evaluation of dispersion granules of valsartan and formulation into tablets / A. R. Shrivastava, B. Ursekar, C. J Kapadia // Curr Drug Deliv. – 2009. – Vol. 6 (1). – P. 28–37.

11. Formulation and bioequivalence of two valsartan/amlodipine immediate release tablets after a single oral administration / A. N. Zaid [et al.] // Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2014. – Vol. 27, № 4. – P. 755–762.

12. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т. А. Грошовий [та інш.]. – Тернопіль, 2008.

13. Державна Фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків, 2015. – Т. 1. – 1130 с.

14. Sayeed, A. Mouth dissolving tablets an overview / A. Sayeed, M. Mohiuddin // Int. Res. Pharm. Biomed. Sci.. – 2011. – Vol. 2, № 3. – P. 959–970.

Адрес для корреспонденции:

04086, Украина,

г. Киев, ул. Фрунзе, 63,

ПАО «Фармак»,

тел.: +380675372372,

e-mail: o.yuryeva@farmak.ua,

Юрьева О. А.

Поступила 16.08.2017 г.